

Title	多核白血球遊走能にかんする研究：腎盂腎炎患者および膀胱腫瘍患者について
Author(s)	黒田, 泰二
Citation	泌尿器科紀要 (1980), 26(8): 919-933
Issue Date	1980-08
URL	http://hdl.handle.net/2433/122717
Right	
Type	Departmental Bulletin Paper
Textversion	publisher

多核白血球遊走能にかんする研究

腎盂腎炎患者および膀胱腫瘍患者について

神戸大学医学部泌尿器科 (主任: 石神襄次教授)

黒 田 泰 二

A STUDY OF POLYMORPHONUCLEAR LEUKOCYTE
CHEMOTAXIS IN PYELONEPHRITIS
AND BLADDER TUMOR

Yasuji KURODA

*From the Department of Urology, Kobe University School of Medicine.**(Director: Prof. Joji Ishigami, M.D.)*

It is becoming increasingly apparent that many microorganisms that are not ordinarily considered pathogenic or virulent may, under certain circumstances, become so when the immunologic capacity of the host is impaired. These infections are referred to as opportunistic infections (e.g., *Pseudomonas aeruginosa* or *Serratia marcescens*) and are assuming increasing clinical importance in the urological field as the number of patients with compromised defense mechanisms.

Host defenses against bacterial infections are at once local and systemic, non-specific and specific, however non-specific defense mechanism firstly react to bacterial infection. After bacterial infection occur, microorganisms may be engulfed by wandering tissue macrophages and polymorphonuclear (PMN) leukocytes or monocytes emigrated from capillary vessels at the site of inflammatory change. These cellular elements, especially PMN leukocytes, are phagocytes of invaded microorganisms. Accumulation of PMN leukocytes in local tissue sites infected with microorganisms is an important event in the host defense from the point of view above these facts. PMN leukocyte chemotaxis is an important stage for the first step of PMN leukocyte function as phagocytosis. I studied PMN leukocyte chemotaxis with 20 patients having pyelonephritis or bladder tumor using an agarose plate technique, and furthermore studied the effect of five different antibiotics on chemotaxis of PMN leukocytes with the patients of pyelonephritis.

Quantitation of chemotaxis was done by measuring in centimeters the linear distance the cells have migrated from the margin of the well toward the bacterial chemotactic factor. Random mobility was represented by the distance the cells have migrated from the well margin toward the control medium. Linear distances of PMN leukocyte migration was done under microscopic measurement ($\times 40$).

The results were summarized in the followings.

[A] Group of pyelonephritis.

1) Leukocytes from 20 patients and 30 healthy subjects (control) were examined. In all patients, the value of PMN leukocyte chemotaxis was higher than in the controls. The mean value of PMN leukocyte chemotaxis in patients was 5.2 ± 0.2 cm, and the mean value in the controls was 3.3 ± 0.1 cm; this difference was statistically significant ($p < 0.001$). The mean value of random mobility in 20 patients was 3.1 ± 0.2 cm, and the meanvalue in the controls was 1.5 ± 0.1 cm. Random mobility also was enhanced in 20 patients compared with normal subjects; this difference

was found to be statistically significant ($p < 0.001$). This results demonstrated an enhancement in the chemotactic response of leukocytes derived from patients. It has been shown experimentally that increases in the intra-leukocytic level of cyclic GMP enhance chemotaxis, while increases in the level of cyclic AMP inhibit chemotaxis. It seems logical to assume that a decreased cyclic AMP/cyclic GMP ratio, similar to the imbalance between these 2 cyclic nucleotides found in the patients, might also be present in leukocytes derived from patients with pyelonephritis.

2) The results of the effect of five different antibiotics on PMN leukocyte chemotaxis with the patients of pyelonephritis were summarized in the followings; (a) There was no effect of beta-lactam antibiotics (CBPC, CER) on the chemotaxis. (b) Tetracycline of the therapeutic blood level ($3.12 \mu\text{g/ml}$) appeared to inhibit PMN leukocyte chemotaxis, and the peak of inhibition showed at the concentration of $100 \mu\text{g/ml}$. Although, there was a tendency to fail to suppress PMN leukocyte chemotaxis in the concentration of $500 \mu\text{g/ml}$. The low levels of tetracycline may effect the micro-filaments of leukocytes, whereas the increased production of lactic acid by leukocytes in the presence of $500 \mu\text{g/ml}$ of tetracycline may be a manifestation of metabolic effect of the drug. (c) Chloramphenicol in concentrations of $25 \mu\text{g/ml}$, $100 \mu\text{g/ml}$ and $500 \mu\text{g/ml}$ inhibited the PMN leukocyte chemotaxis, and the peak of inhibition was shown at the concentration of $500 \mu\text{g/ml}$. In the presence of chloramphenicol, the increased production of intracellular cyclic AMP in leukocytes restrict an intact system of cytoplasmic microtubules.

[B] Group of bladder tumors.

1) Twenty patients with transitional cell carcinoma of the bladder were studied. In all patients, the mean value of PMN leukocyte chemotaxis was $3.1 \pm 0.3 \text{ cm}$. This value was almost the same in the controls, and there was no statistical difference. However, the mean value of PMN leukocyte chemotaxis was $3.0 \pm 0.2 \text{ cm}$ in the 14 patients without infection, and the mean value in the controls was $3.3 \pm 0.1 \text{ cm}$; this difference was statistically significant ($p < 0.05$). The results demonstrated a depression in the chemotactic response of PMN leukocytes derived from patients with bladder tumor. The mechanism for depression of in vitro chemotactic responsiveness of PMN leukocytes from tumor-bearing individuals is not known. It is postulated by experiments in vitro that the chemotactic inhibitors by tumor cells is effectual at retarding the migration of polymorphonuclear leukocytes.

2) The mean value of PMN leukocyte chemotaxis in 7 patients under chemotherapy was almost the same value in 13 patients under no-chemotherapy. However, many chemotherapeutic agents produce neutropenia and impairment of the ability to stimulate hexose-monophosphate shunt activity in PMN leukocytes which is an established alteration of host defense which predisposes patients to infections. It is postulated that patients who are treated with various chemotherapeutic agents either singly or in combination may be at an increased risk of infection due to functional impairment of their PMN leukocytes even when their peripheral blood and bone marrow cells exhibit normal morphology.

は じ め に

近年、制癌剤、免疫抑制剤およびステロイド剤などの使用、あるいは悪性腫瘍疾患など宿主における免疫能や感染防御能の低下した患者、いわゆる“compromised host”が増加し、これら患者に発症する“opportunistic infection”が問題になっている¹⁻⁴⁾。opportunistic infection のおもな成因は宿主防御機構の障害に基づくものといわれているが、ほかに尿道カ

テーテル、動脈内カテーテル、人工血管などの異物および糖尿病、腎不全、肝不全などの代謝性疾患なども opportunistic infection の誘因と考えられている⁵⁾。最近、泌尿器科領域においてもこのような opportunistic infection と考えられる弱毒性グラム陰性特殊桿菌を起炎菌とした尿路感染症が増加している⁶⁾。

細菌感染に対する宿主の防御機構には多核白血球 (polymorphonuclear leukocyte: PMN) やマクロファージ (macrophage) による非特異的炎症反応 (non-

specific defence mechanism) とそれに引き続き起こる体液性抗体や細胞性免疫を中心とする特異的免疫反応 (specific immunologic response) とがある⁷⁾。さらに尿路感染では他の部位の感染と異なり、水力学および生化学的防御機構⁸⁾に加え、侵入抗原に対し局所の尿路上皮細胞で産生され、粘膜表面での防御機構を演じているといわれている分泌型 immunoglobulin A など尿路独自の防御機構⁹⁾がある。これらの感染防御機構は個々に機能を発揮するのではなく、全体が相加的あるいは相乗的に協力し細菌感染に対し反応を展開すると考えられる。これらの防御機構のなかでもとりわけ多核白血球などによる非特異的炎症反応は細菌感染に対する宿主側の最初の防御反応であり、組織内に常在するマクロファージによる貪食および遊走してくる多核白血球による炎症反応が主体である。多核白血球は細菌などの異物を貪食、消化することにより感染から生体を防御するわけであるが多核白血球が異物を貪食する過程にはいくつかの段階がある。すなわち、(1) 異物との接近 (chemotaxis), (2) 貪食を促進させる血清因子との反応 (opsonization), (3) 多核白血球への異物の附着 (attachment), (4) 狭義の貪食

(engulfment), (5) 殺菌 (killing), (6) 消化 (digestion) などであり (1)~(4) までは形態学的に区分されている¹⁰⁾。多核白血球の異物への接近、すなわち多核白血球遊走能 (以下 PMN chemotaxis とする) は細菌感染に対し最初の防御反応を演ずるものとして重要である。

著者は先に正常ヒトにおける PMN chemotaxis および各種抗生剤の PMN chemotaxis に及ぼす影響について報告した¹¹⁾。そこで泌尿器科領域でも opportunistic infection の増加が問題となっている現状から著者は泌尿器科疾患において宿主防御機能の最初の役割といえる PMN chemotaxis がいかなる状態かを知ることが重要と考えた。対象は腎盂腎炎患者および膀胱腫瘍患者で、前報¹¹⁾と同じ agarose plate 法にて PMN chemotaxis を検索し、さらに腎盂腎炎患者の PMN chemotaxis に対する各種抗生剤の影響を調べ興味ある知見を得たので報告する。

実験材料

1. 対象

1978年3月より1979年12月まで神戸大学医学部附属

Table 1
Clinical summary in 20 patients with pyelonephritis.

Case No.	Age	Sex	Underlying condition	Pyuria	Causative bacteria	Fever	E.S.R. (mm) (1hr.)	Immunoglobulin		
								IgA	IgM	IgG
1	45	M	r-ureter stone r-⊖	+	E. coli > 10 ⁵ /ml	+	37	2+	352	200 1400
2	78	M	r-renal stone r-⊖	++	Sepidermidis > 10 ⁵ /ml	+	30	1+	330	170 1250
3	51	M	after ope. of l-ureter stone l-⊖	+	E. coli > 10 ⁵ /ml	+	45	2+	400	170 1640
4	42	M	after ope. of r-renal stone r-⊖	+	Smarcscens > 10 ⁵ /ml	+	27	1+	295	88 1100
5	26	M	after ope. of r-ureter stone r-⊖	+	E. coli > 10 ⁵ /ml	+	41	1+	280	140 1300
6	80	M	Neurogenic bladder r-⊖	++	Smarcscens > 10 ⁵ /ml	+	38	1+	216	116 1400
7	74	M	l-ureter stone l-⊖	++	E. cloaca > 10 ⁵ /ml	+	40	1+	320	180 1200
8	75	M	after ope. of r-renal stone r-⊖	++	K.pneumoniae > 10 ⁵ /ml	+	38	1+	610	92 1250
9	55	F	after ope. of l-ureter stone l-⊖	+	E. coli > 10 ⁵ /ml	+	26	1+	410	126 1220
10	67	M	r-ureter stone r-⊖	++	K.pneumoniae > 10 ⁵ /ml	+	44	2+	390	138 1450
11	42	M	after ope. of l-ureter stone l-⊖	+	E. cloaca > 10 ⁵ /ml	+	33	2+	336	152 1370
12	72	M	Neurogenic bladder bilateral-⊖	++	Smarcscens > 10 ⁵ /ml	+	51	3+	230	124 1510
13	47	M	r-ureter stone r-⊖	+	E. coli > 10 ⁵ /ml	+	40	2+	350	152 1250
14	38	F	after ope. of l-ureter stone l-⊖	+	K.pneumoniae > 10 ⁵ /ml	+	35	2+	332	160 1300
15	53	M	after ope. of r-renal stone r-⊖	++	E. coli > 10 ⁵ /ml	+	30	3+	370	136 1160
16	49	M	after ope. of l-renal stone l-⊖	++	Smarcscens > 10 ⁵ /ml	+	32	3+	420	112 1300
17	31	F	r-ureter stone r-⊖	+	E. coli > 10 ⁵ /ml	+	41	2+	370	132 1250
18	32	F	after ope. of l-ureter stone l-⊖	+	Smarcscens > 10 ⁵ /ml	+	22	1+	352	140 1220
19	68	M	Neurogenic bladder r-⊖	++	K.pneumoniae > 10 ⁵ /ml	+	21	1+	334	128 1520
20	45	F	l-renal stone l-⊖	+	Paeruginosa > 10 ⁵ /ml	+	23	2+	304	130 1510

病院泌尿器科および関連病院泌尿器科に入院中の患者で、尿路に基礎疾患を有する腎盂腎炎患者20名と膀胱腫瘍患者20名である。

(1) 腎盂腎炎患者

背景に糖尿病、膠原病などの免疫学的基礎疾患のない腎盂腎炎患者で、その構成は Table 1 に示すごとく男女比 15 : 5、平均年齢 53.5 歳 (26 歳～80 歳) であった。泌尿器科的基礎疾患の内訳は腎結石 6 例、尿管結石 11 例、神経因性膀胱 (膀胱尿管逆流症合併) 3 例で全例に水腎症を認めた。手術の適応となった結石症例は 17 例中 10 例 (58.5%) であった。全例に尿中白血球数 1 視野 15 個以上 ($\times 400$) の膿尿、発熱、血沈の亢進 (1 時間値 20 mm 以上) および CRP の陽性を認めた。尿中より分離された起炎菌は *E. coli* 7 株、*Serratia marcescens* 5 株、*Klebsiella pneumoniae* 4 株、*Enterobacter cloacae* 2 株、*Pseudomonas aeruginosa* 1 株、*Staphylococcus epidermidis* 1 株でいずれも単独感染症例であり、それらの菌量は $\geq 10^4$ /ml であった。末梢血中の immunoglobulin (以下 Ig と略す) は Table 1 および Fig. 1 に示すごとく 1 例にのみ IgA 610 mg/dl と高値を示した以外 IgA, IgM, IgG に異常値を示した症例は認めなかった。抗生剤投与前にこれら患者の末梢静脈血を採取しその多核白血球を実験に供した。

(2) 膀胱腫瘍患者

全例、移行上皮癌患者でその構成は Table 2 に示すごとく男 15 例、女 5 例で年齢分布は 36 歳から 80 歳で平均年齢 65.5 歳であった。発熱を呈した症例は 6 例、CRP 陽性症例は 7 例で症例 8 を除く 19 例に血沈亢進を認めた。実験施行時に感染症を呈していたのは 6 例

で症例 19 の 1 例を除く 5 例に末梢白血球数増多を認めた。感染部位の内訳は尿路感染症 3 例、呼吸器感染症 1 例、敗血症 1 例 および 起炎菌が検出されなかった不明 1 例であり、敗血症 1 例の血中より *Pseudomonas aeruginosa* が同定された。また制癌剤投与を受けた症例は 7 例でありその内訳は adriamycin (ADM) 150 mg 動注投与 3 例 [1 例は endoxan (EDX) 500 mg 全身投与併用]、mitomycin-C (MMC) 6 mg : 5-fluorouracil (5-FU) 10 mg の全身併用投与 1 例、MMC 8 mg : 5-FU 10 mg : cytosin arabinoside 80 mg の全身併用投与 1 例 および bleomycin (BLM) 30 mg の膀胱腔内注入投与 2 例であった。これら膀胱腫瘍患者の末梢静脈血を採取しその多核白血球を実験に供した。

2. 材料

(1) 使用した抗生剤

④ 細菌の細胞壁 peptidoglycan 生合成障害剤 carbenicillin sodium (CBPC) および cephaloridine sodium (CER)。

⑤ 蛋白合成阻害剤

gentamicin sulfate (GM), tetracycline chloride (TC) および chloramphenicol succinate (CP)。

上記 5 薬剤を 0.39, 3.12, 25, 100 および 500 μ g/ml の濃度に調製し実験に供した。

(2) 多核白血球浮遊液の作製

10～15 ml のヘパリン加静脈血を採取し、37°C ふらん器に約 1 時間静置後、分離した leukocyte-rich plasma を Ficoll-sodium metrizoate (Pharmacia Fine Chemicals, Uppsala, Sweden) 4 ml の上に静かに重層し 500 \times G, 30 分間遠沈し底に沈んだ多核白血球と

Immunoglobulin A, M, and G in 20 patients with pyelonephritis.

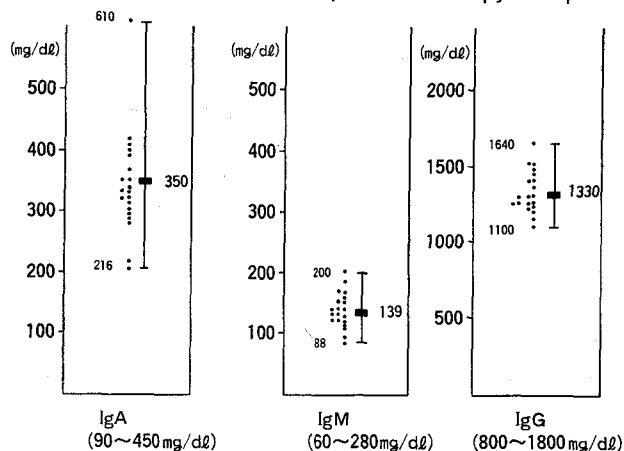


Fig. 1

Table 2
Clinical summary in 20 patients with bladder tumor.

Case No	Age	Sex	Histopathology	Fever	C.R.P.	*E.S.R.	**Peri.W.B.C.	Chemotherapy	Chemotaxis	Random mobility	Infection
1	60	M	***Trans. ca. G2	—	—	32	7400	—	3.0	1.5	—
2	64	M	Trans. ca. G3	—	+	28	6200	—	3.1	1.4	—
3	69	M	Trans. ca. G2	+	+	57	9600	—	4.3	1.8	****U.T.I.
4	61	M	Trans. ca. G3	—	—	35	5100	—	2.8	1.3	—
5	44	F	Trans. ca. G1	—	—	21	6300	—	3.2	1.6	—
6	59	F	Trans. ca. G2	—	—	32	5400	—	3.1	1.7	—
7	73	M	Trans. ca. G3	+	3+	68	12500	—	4.6	2.6	****R.T.I.
8	72	M	Trans. ca. G1	—	—	16	5600	—	3.3	1.4	—
9	79	M	Trans. ca. G2	—	—	26	7100	—	2.8	1.3	—
10	67	M	Trans. ca. G3	+	3+	53	9800	ADM 150 mg	3.9	1.4	unknown
11	66	F	Trans. ca. G3	+	2+	79	11200	EDX 500 mg	3.7	1.7	U.T.I.
								ADM 150 mg			
12	64	F	Trans. ca. G2	—	—	24	5900	BLM 30 mg	3.3	1.6	—
13	80	M	Trans. ca. G3	—	—	36	6400	BLM 30 mg	2.7	1.3	—
14	63	M	Trans. ca. G3	+	2+	45	9200	ADM 150 mg	4.6	1.9	U.T.I.
15	36	F	Trans. ca. G3	—	—	27	7300	MMC 8 mg	3.1	1.4	—
								5-FU 10 mg			
								Cytocine arabinoside 80 mg			
16	77	M	Trans. ca. G3	—	—	36	5100	—	2.6	1.4	—
17	63	M	Trans. ca. G1	—	—	21	6100	—	3.1	1.5	—
18	68	M	Trans. ca. G2	—	—	25	7500	—	3.2	1.5	—
19	69	M	Trans. ca. G3	+	6+	75	3200	MMC 6 mg	2.3	1.2	Sepsis
								5-FU 10 mg			
20	77	M	Trans. ca. G2	—	±	26	5700	—	2.9	1.3	—

*E.S.R. : Erythrocyte sedimentation rate.

**peri.W.B.C. : Peripheral white blood cell's count. (cells/mm³)

***Trans. ca. G : Transitional cell carcinoma Grade.

****U.T.I. : Urinary tract infection.

*****R.T.I. : Respiratory tract infection.

赤血球の残りを取り出し、0.87% NH₄Cl で溶血させ Hanks 液 (Grand Island Biological Company, Grand Island, New York) で2回洗浄した後 Hanks 液にて 5×10^5 cells/10 μ l の多核白血球浮遊液に調製した。

(3) agarose plate 作製

0.24 g agarose (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) に滅菌蒸留水 10 ml を加え約15分間煮沸浴槽につけた後 47°C 浴槽内で冷やした。2.0 ml の10倍 Hanks 液に 2.0 ml のヒト不活化血清、0.6 ml (1 mol) の HEPES buffer (Sigma Chemical Co., St. Louis, Missouri) と 5.4 ml 滅菌蒸留水を 47°C 浴槽内でよく混和した後ペトリ皿 (直径 60×15 mm, Falcon, Oxnard, California) に 5 ml ずつ分注し 5°C にて保存した。冷やして硬くした agarose plate に直径 3 mm のステンレスパンチで 3 mm 間隔、直線上に3つの well を放射状に6個所作り注射針にて注意深く plug を除去したものを実験に供した。

(4) 細菌性遊走因子の作製

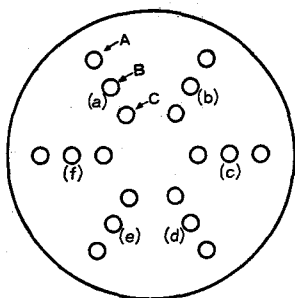
E. coli NIHJ-JC 1 株の1白金耳を TCM-199 (Flow Laboratories, Walkersville, Maryland) 100 ml に混じり 37°C ふらん器にて培養、その後 10,000 rpm 30分間遠沈し上清をマイクロポアフィルターでろ過し凍結保存した。

実験方法

腎盂腎炎患者について測定する場合は Fig. 2 に示すごとく直線上に3つの well を放射状に6個所作った agarose plate のそれぞれ中央の well に対象患者より採取し調製した多核白血球浮遊液 9 μ l と上述の各濃度に調製した CBPC, CER, GM, TC および CP の各薬剤を 1 μ l ずつマクロロピットを用い混合した液および対照として抗生剤無注入多核白血球浮遊液 10 μ l を注入した。

膀胱腫瘍患者については対象患者より採取し調製した多核白血球浮遊液 10 μ l のみを中央 well に注入した。

これらの plate の外側 well には細菌性遊走因子を、内側 well にはコントロールとして Hanks 液をそれぞれ 10 μ l ずつ注入した。つぎに 37°C ふらん器内に2時間静置した後メタノール洗浄 (30分間)、ホルマリン固定 (15分間) し、注意深く agar を除去し plate に附着している多核白血球をライト染色した。多核白血球が細菌性遊走因子に向け遊走する場合を chemotaxis, Hanks 液へのそれを random mobility とし40倍顕微鏡下にてそれぞれの距離を測定し単位を cm で表示した。



Six series of three wells, 3 mm in diameter and spaced

3 mm apart are cut in each plate using the punch.

Alternative patterns for arrangement of triplicate well series.

- A. bacterial chemotactic factor
- B. PMN suspension [(a) PMN, suspension, (b) CB-PC, (c) CER, (d) GM, (e) TC, (f) CP]
- C. control medium (Hanks)

Fig. 2

実験成績

1. 腎盂腎炎患者

前報¹⁾にて報告した正常人の PMN chemotaxis および random mobility の成績と今回の対象患者での成績とを対比し Table 3, 4 および Fig. 3, 4 に示した。なお Table での (a) は正常人群 (n=30), (b) は腎盂腎炎患者群 (n=20) の成績を示し, Fig. での p, q, r, s, t はそれぞれ CBPC, CER, GM, TC, CP 注入時の成績を示した。また statistical method は Student t-test を用いた。

抗生剤無注入時での chemotaxis 値は Table 3 に示すごとく正常人で 3.3 ± 0.1 cm であったが対象の腎盂腎炎患者では 5.2 ± 0.2 cm と正常人に比し有意に enhancement していた ($p < 0.001$)。また random mobility 値も Table 4 に示すごとく対象患者では 3.1 ± 0.2 cm と正常人の 1.5 ± 0.1 cm に比し enhancement していた ($p < 0.001$)。

つぎに 0.39, 3.12, 25, 100 および 500 $\mu\text{g/ml}$ の各濃度に調製した抗生剤注入時における対象患者の PMN chemotaxis および random mobility の成績を示す。CNPC 注入時での成績は Fig. 3, 4 の p に示すごと

Table 3

Chemotactic activity of human polymorphonuclear leukocytes with different concentrations of antimicrobial agents and without antimicrobial agent in comparison with normal subjects and pyelonephritis.

		Carbenicillin	Cephaloridine	Gentamicin	Tetracycline	Chloramphenicol	Control
0.39 $\mu\text{g/ml}$	(a)	3.3 ± 0.2	3.3 ± 0.1	3.3 ± 0.1	3.0 ± 0.1	3.2 ± 0.2	
	(b)	5.1 ± 0.3	5.1 ± 0.1	5.1 ± 0.2	4.8 ± 0.2	5.0 ± 0.1	
3.12 $\mu\text{g/ml}$	(a)	3.3 ± 0.2	3.2 ± 0.1	3.1 ± 0.1	2.1 ± 0.3	3.1 ± 0.2	(a) 3.3 ± 0.1
	(b)	5.1 ± 0.1	5.0 ± 0.2	4.8 ± 0.2	4.0 ± 0.2	4.8 ± 0.1	
25.0 $\mu\text{g/ml}$	(a)	3.1 ± 0.2	3.2 ± 0.1	3.0 ± 0.2	1.8 ± 0.1	2.9 ± 0.2	
	(b)	5.0 ± 0.1	4.9 ± 0.2	4.7 ± 0.1	3.0 ± 0.3	4.0 ± 0.3	
100 $\mu\text{g/ml}$	(a)	3.1 ± 0.2	3.1 ± 0.2	2.8 ± 0.2	1.9 ± 0.2	2.8 ± 0.2	
	(b)	4.8 ± 0.3	4.7 ± 0.1	4.0 ± 0.1	2.7 ± 0.2	4.0 ± 0.1	(b) 5.2 ± 0.2
500 $\mu\text{g/ml}$	(a)	2.9 ± 0.2	3.0 ± 0.2	2.5 ± 0.2	2.4 ± 0.3	2.5 ± 0.2	
	(b)	4.5 ± 0.2	4.6 ± 0.2	3.8 ± 0.1	4.1 ± 0.1	3.8 ± 0.2	

Linear distances of PMN leukocyte migration under microscopic measurement ($\times 40$) \pm SEM [cm].
(a); normal subjects : (b); pyelonephritis.

Table 4

Random mobility of human polymorphonuclear leukocytes with different concentrations of antimicrobial agents and without antimicrobial agent in comparison with normal subjects and pyelonephritis.

		Carbenicillin	Cephalexidine	Gentamicin	Tetracycline	Chloramphenicol	Control
0.39 $\mu\text{g/ml}$	(a)	1.7 \pm 0.1	1.6 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.6 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	
	(b)	3.1 \pm 0.1	3.1 \pm 0.1	3.1 \pm 0.2	3.0 \pm 0.1	3.0 \pm 0.1	
3.12 $\mu\text{g/ml}$	(a)	1.7 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	(a) 1.5 \pm 0.1
	(b)	3.1 \pm 0.1	2.8 \pm 0.2	3.0 \pm 0.1	2.2 \pm 0.1	2.8 \pm 0.1	
25.0 $\mu\text{g/ml}$	(a)	1.5 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.2 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	
	(b)	3.0 \pm 0.1	2.8 \pm 0.1	3.0 \pm 0.1	2.0 \pm 0.1	2.6 \pm 0.2	
100 $\mu\text{g/ml}$	(a)	1.4 \pm 0.1	1.7 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	
	(b)	2.8 \pm 0.2	2.8 \pm 0.1	2.5 \pm 0.2	1.8 \pm 0.3	2.2 \pm 0.2	(b) 3.1 \pm 0.2
500 $\mu\text{g/ml}$	(a)	1.4 \pm 0.1	1.5 \pm 0.1	1.3 \pm 0.1	1.6 \pm 0.1	1.4 \pm 0.1	
	(b)	2.7 \pm 0.1	2.8 \pm 0.1	2.2 \pm 0.2	2.0 \pm 0.4	2.0 \pm 0.3	

Linear distances of PMN leukocyte migration under microscopic measurement ($\times 40$) \pm SEM (cm).

(a) : normal subjects : (b): pyelonephritis.

Chemotactic activity of human polymorphonuclear leukocytes with different concentrations of antimicrobial agents and without antimicrobial agent in comparison with normal subjects and pyelonephritis.

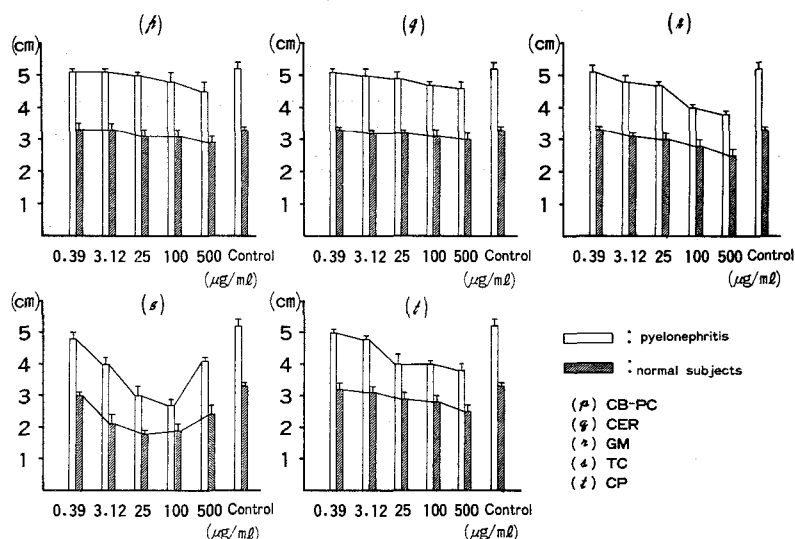


Fig. 3

く 100 および 500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度にて chemotaxis 値 4.8 \pm 0.3, 4.5 \pm 0.2 cm と抗生剤無注入時値 5.2 \pm 0.2 cm に比し軽度の抑制を認め、また random mobility でも 500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度にて 2.7 \pm 0.1 cm と抗生剤無注入時値 3.1 \pm 0.2 cm に比しわずかな抑制を認めた。CER 注入時での成績は Fig. 3, 4 の q に示すごとく chemotaxis 値は CBPC と同じく、100 および 500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度にて軽度の抑制を認めたが、random mobility 値は CBPC と異なり 3.12 および 25~500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度にて 2.8 \pm 0.2, 2.8 \pm 0.1 cm と軽度の抑

制を示した。GM 注入時での成績は Fig. 3, 4 の r に示すごとく chemotaxis 値は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ の濃度にて 4.8 \pm 0.2 cm の抑制傾向が出現し、高濃度になるにつれて抑制は強まり 500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 3.8 \pm 0.1 cm と抗生剤無注入時値に比し著明な抑制を認めた。random mobility 値は 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 2.5 \pm 0.2 cm と抑制され、500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 2.2 \pm 0.2 cm と抗生剤無注入時値に比し抑制は著明であった。TC 注入時での成績は Fig. 3, 4 の s に示すごとく chemotaxis 値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の濃度にてすでに 4.8 \pm 0.2 cm と抗

Random mobility of human polymorphonuclear leukocytes with different concentrations of antimicrobial agents and without antimicrobial agent in comparison with normal subjects and pyelonephritis.

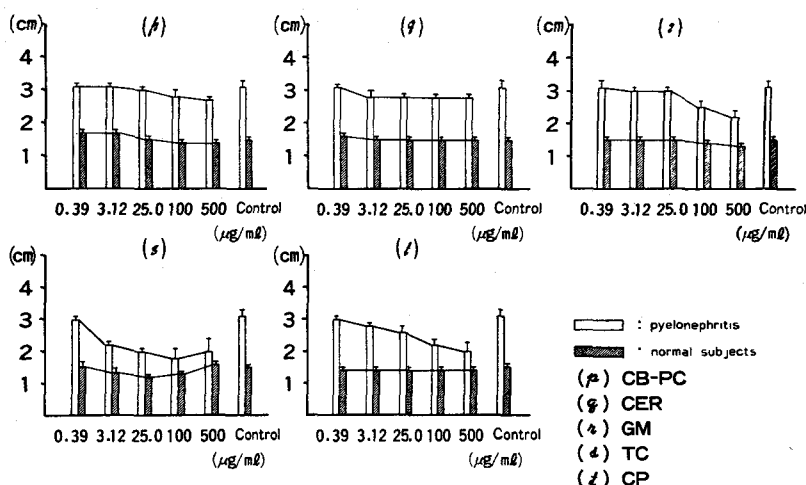


Fig. 4

生剤無注入時値に比し抑制傾向を示し高濃度になるに従いその程度は顕著になり 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度にて $2.7 \pm 0.2 \text{ cm}$ と抑制のピークを示したが、500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度では $4.1 \pm 0.1 \text{ cm}$ で抑制の程度は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で $4.0 \pm 0.2 \text{ cm}$ の値とほぼ同じ成績であった。random mobility 値は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で $2.2 \pm 0.1 \text{ cm}$ と抗生剤無注入時値に比し抑制を示し 100 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で $1.8 \pm 0.3 \text{ cm}$ と抑制のピークを示した。CP 注入時の成績は Fig. 3, 4 の t に示すごとく chemotaxis 値は 3.12 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で $4.8 \pm 0.1 \text{ cm}$ と抗生剤無注入時値に比し GM と同程度の抑制を示し、高濃度になるに従い抑制は顕著となり 500 $\mu\text{g/ml}$ の濃度においては $3.8 \pm 0.2 \text{ cm}$ の値で同じ濃度の GM とほぼ同じ成績であった。しかし random mobility 値は 0.39 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で $3.0 \pm 0.1 \text{ cm}$ で抗生剤無注入時値に比しわずかな抑制を認めたものの高濃度になってもその値は不変であった。なお抗生剤注入時における各薬剤濃度別の PMN chemotaxis および random mobility への影響は Fig. 3, 4 に示すごとく正常人に比し対象患者では chemotaxis および random mobility の基礎値が高いものの薬剤による抑制傾向について正常人と対象患者との間に有意差を認めなかった。また各種抗生剤の腎盂腎炎患者の PMN chemotaxis への抑制の程度は前報¹¹⁾における正常人の成績と同じで TC が最も強く、ついで CP, GM, CBPC および CER の順であった。

2. 膀胱腫瘍患者

対象患者 20 名における PMN chemotaxis および random mobility の成績を正常人および腎盂腎炎患者の成績と対比しその分布を Fig. 5 に示した。chemotaxis 値は対象の膀胱腫瘍患者で $3.1 \pm 0.3 \text{ cm}$ を示し腎盂腎炎患者での成績 $5.2 \pm 0.1 \text{ cm}$ より低値を示したが正常人での成績 $3.3 \pm 0.1 \text{ cm}$ とほぼ同じ程度で対象患者と正常人との間には有意差を認めなかった。また random mobility 値でも対象患者 $1.6 \pm 0.4 \text{ cm}$ で正常人の $1.5 \pm 0.1 \text{ cm}$ とほぼ同程度の成績で有意差を認めなかった。今回測定した対象患者と腎盂腎炎患者との間には有意差を認めたものの、対象患者と正常人の間には無作為的な有意差を認めなかった。つぎに対象患者で感染を併発した症例群 ($n=6$) と併発しなかった症例群 ($n=14$) に区分し PMN chemotaxis の分布を示したのが Fig. 6 である。感染を併発した症例群での chemotaxis 値は $4.0 \pm 0.5 \text{ cm}$ で併発しなかった症例群の $3.0 \pm 0.2 \text{ cm}$ の成績に比し有意に ($p < 0.05$) enhancement していた。なお感染併発症例群のうち Fig. 6 にて x で標示した 1 例 (Table 2, 症例 19) は敗血症を呈していたのにもかかわらず末梢白血球数減少 ($3,200/\text{mm}^3$) を示し、その PMN chemotaxis 値は 2.3 cm で正常人および感染を併発しなかった膀胱腫瘍症例などの成績に比し明らかに低値を示した興味ある症例であった。制癌剤投与の有無別に PMN chemotaxis 値の分布を示したのが Fig. 7 である。制癌剤投与を受けた症例群 ($n=7$) と受けなかつ

Distribution of chemotaxis and random mobility of leukocytes from the healthy subject and the patient with pyelonephritis or bladder tumor as expressed by mean of agarose plate method.

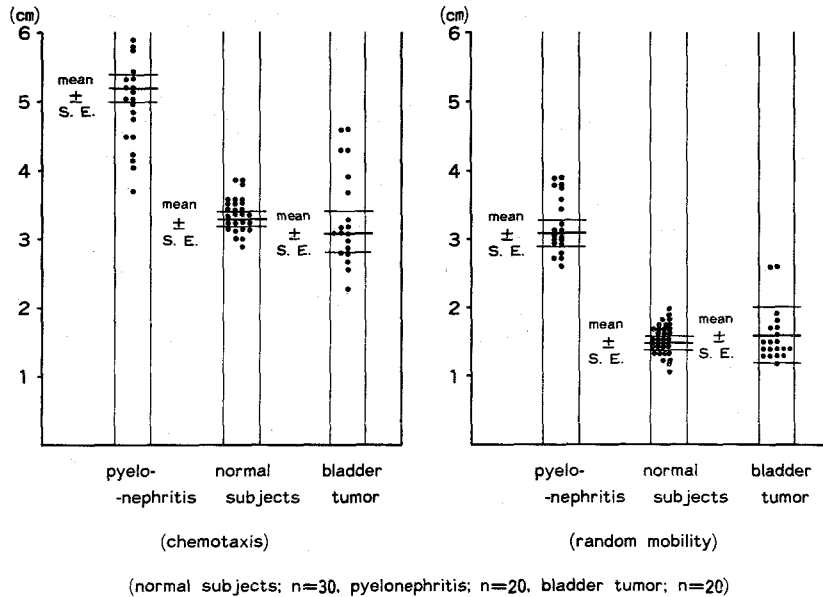


Fig. 5

た症例群 (n=13) との間に症例数の差はあるものの PMN chemotaxis の成績は受けた症例群で 3.2 ± 0.6 cm, 受けなかった症例群で 3.2 ± 0.4 cm であり両群間に有意差を認めなかった。

Distribution of PMN leukocyte chemotaxis values about the patient of bladder tumor, with infection and without infection.

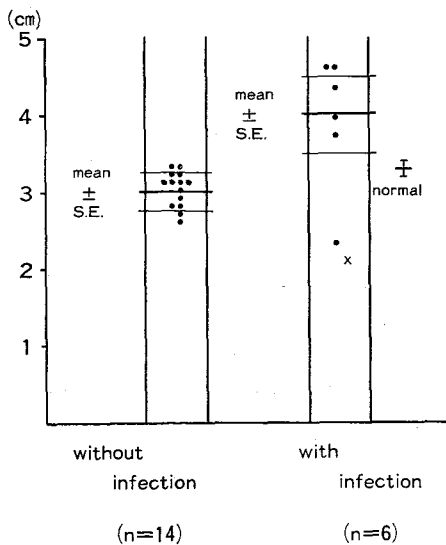


Fig. 6

Distribution of PMN leukocyte chemotaxis values about the patient of bladder tumor, under chemotherapy and no-chemotherapy. (anti-cancer agents)

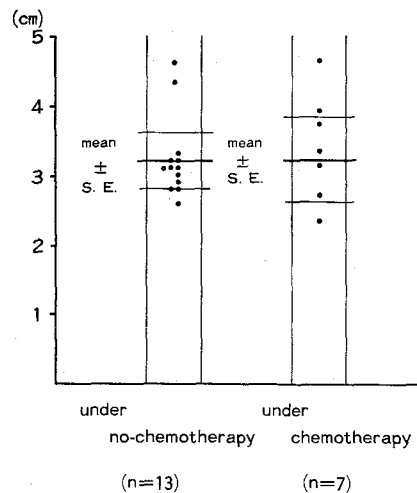


Fig. 7

考 察

病原微生物と宿主の相互関係において病原微生物が宿主に比し優位を占める場合を感染が成立したという¹²⁾。これには微生物側の病原性, 宿主への侵入力, 毒性, 菌力および宿主側の感受性, 抵抗性, 免疫能な

どが影響する¹³⁾。そして病原微生物による感染は炎症を惹起しそれに対する生体側の反応も複雑、多彩となる。すなわち炎症が起こると炎症部位での微小循環系における局所循環障害をきたし毛細血管は充血し、血管神経反射やヒスタミン様物質の作用により血管壁透過性亢進状態になり炎症局所への貪食細胞の浸潤、集積を促す¹⁴⁻¹⁷⁾。この現象の主役を果たすのは貪食細胞のなかでも多核白血球であり、本細胞は組織中の刺激性物質に向かってすすむ一般にいうところの走化性を有する。著者の述べている多核白血球遊走能とは、細菌などの異物の存在する局所で産生される細胞性蛋白 (lymphokines, crystal-induced chemotactic factor), 細胞性ペプチド, アミン (ヒスタミン) や、細菌由来のプロテアーゼにより補体および免疫グロブリンが分解されてつくられる protein fragments or complexes (C_{5a} , C_{567} , IgG fragment) および酵素 (plasmin kallikrein) のような遊走因子¹⁸⁻²²⁾に向う一定の方向性を有する運動であるが random mobility については未だ不明な問題点が多くその詳細な意義については今後の研究に譲りたい。

一方、多核白血球の運動機構に関与する因子として刺激に対する反応性、細胞膜の粘性、偽足に流入する細胞質のなかの流動しやすい形質の性状、エネルギー産生系の活性および運動のために必要な多核白血球の収縮力などがあると報告されている²³⁾。とくにこれらの中で運動のための力の表現である収縮力は多核白血球細胞内にあるマイクロフィラメント状のアクチン・ミオシンによることが Clarke²⁴⁾, Stossel²⁵⁾, Manherz²⁶⁾らの研究によって明らかにされた。また最近、生物共通の代謝調節物質である cyclic adenosine monophosphate²⁷⁾ (以下 cAMP と略す) および 3',5' cyclic guanosine monophosphate²⁸⁾ (以下 cGMP と略す) が多核白血球の運動に影響を及ぼすとの報告がみられる²⁹⁻³⁶⁾。Hill^{37,38)}, Estensen³²⁾, Sandler ら³⁵⁾は多核白血球細胞内の cAMP 濃度の上昇により細胞内の微小管機能が抑えられ遊走能が低下し、逆に cGMP 濃度が上昇すれば微小管機能が促進し遊走能が亢進すると述べている。これらの事実をもとに腎盂腎炎患者での成績について検討する。抗生剤無注入時の PMN chemotaxis および random mobility はともに正常人に比し有意差 ($p<0.001$) をもって亢進を示したことは Hill³⁷⁾, Wahba³⁹⁾らの報告と同じであった。Hill らによれば “active bacterial infection” の患者における PMN chemotaxis が “hyperactivity” な状態を示したと述べ、またその “hyperactivity” は侵入細菌を局所にとどめておくのに役立つと報告している。

さらに Wahba らは感染時に PMN chemotaxis が “hyperactivity” な状態を示しているのは先述のごとく多核白血球細胞内の cGMP 濃度が上昇したためによる現象と報告している。これらの文献的事実より腎盂腎炎患者での PMN chemotaxis および random mobility が正常人に比し亢進したのは多核白血球内の cGMP 濃度が上昇したためと推察される。

つぎに5種の各種抗生剤注入時における対象腎盂腎炎患者の成績とそれら各種抗生剤の血中濃度のピーク値とを対比してまとめると、 β -ラクタム群抗生物質である CBPC および CER 注入時では 500 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度で PMN chemotaxis および random mobility をわずかに抑制した。一方 CBPC 10g, CER 8g の大量点滴静注時の血中濃度のピーク値がそれぞれ 400~500 および 250~350 $\mu\text{g/ml}$ ¹¹⁾ であることより正常人の場合と同じく臨床的に使用される投与量範囲内ではこれら β -ラクタム群抗生物質が PMN chemotaxis および random mobility に及ぼす影響はないものと考えられた。GM 注入時では正常人で 25 $\mu\text{g/ml}$ より PMN chemotaxis および random mobility の抑制を認めたが対象患者では 3.12 $\mu\text{g/ml}$ の濃度よりすでに軽度の抑制傾向がみられた。臨床的に GM 80mg 筋注時の血中濃度のピーク値が 10 $\mu\text{g/ml}$ ¹¹⁾ であることより感染症時に本剤を投与する場合、生体の感染防御機構の最初の反応として enhancement された PMN chemotaxis への影響が示唆された。また正常人に比し random mobility が抑制されたのは GM 自体の chemoattractant によるものか、GM により多核白血球細胞内の cAMP 濃度が上昇したことによる影響とも推測される。TC 注入時での PMN chemotaxis および random mobility は正常対照と同じく低濃度より著明に抑制された。TC が多核白血球遊走に及ぼす影響についての機序として多核白血球内のグルコース取り込み能を抑制すること⁴⁰⁾によりマイクロフィラメントにおけるアクチン・ミオシンへの障害が考えられる。さらに TC 500mg 投与時の血中濃度のピーク値が 4~5 $\mu\text{g/ml}$ ¹¹⁾ であることより正常人での成績と同じく本剤は臨床投与量にて感染症患者の PMN chemotaxis を障害することを示唆する成績である。CP 注入時では GM と同じく 25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高濃度で PMN chemotaxis を抑制したが random mobility は高濃度になってもその値が不変であった。Malawista ら⁴¹⁾は CP 多核白血球細胞内の微小管機能への障害が遊走能抑制の原因であると報告しているが、著者の実験成績にて CP は PMN chemotaxis を抑制したものの random mobility を抑制しなかったことより

Hill らのいう多核白血球内の cAMP 濃度が上昇したためによる微小管機能への障害と考えられた。GM、TC および CP など蛋白合成阻害系抗生物質は薬剤自体に多核白血球細胞内の運動機構に何らかの障害作用をもたらす性格があると推察された。これらの事実から腎盂腎炎患者に対し大量あるいは長期の抗生剤投与を行なうことは、ときとして宿主の多核白血球機能を障害する危険性があることを示唆するもので今後留意すべきことと考えられた。

つぎに膀胱腫瘍患者についてまとめる。癌細胞増殖における防御的免疫系の生物学的役割について多くの研究がなされているものの不明な点が多く残されている。担癌生体の癌に対する防御機構の1つにリンパ球、多核白血球およびマクロファージなどによる細胞媒介性免疫が考えられている⁴²⁾。したがって癌患者でのマクロファージ、末梢血中の単球および多核白血球の機能の検査は患者の予後あるいは合併した感染症の予後について何らかの指標になると考えられる。Boetcher および Leonard ら⁴³⁾は44例の各種臓器癌患者について単球の遊走能を測定したところ、正常人に比し24例(54.5%)に単球遊走能の低下を有意に認めたと報告し、また Hausman ら⁴⁴⁾も24例の尿路悪性腫瘍患者のうち30%に単球遊走能の反応低下を認めたと述べている。さらに Faifeman ら⁴⁵⁾は卵巣悪性腫瘍患者17例中11例(64.7%)に PMN chemotaxis 値が正常人に比し抑制されていたと報告している。このように悪性腫瘍患者で単球もしくは多核白血球の遊走能が抑制される原因として Cohen⁴⁶⁾、Pickering ら⁴⁷⁾によれば悪性腫瘍細胞より C_{5a}、C₅₆₇ lipopolysaccharide などの遊走因子を不活化する遊走因子不活化物質が産生されるためであると述べている。Norman⁴⁸⁾、Steven-son⁴⁹⁾、Snyderman⁵⁰⁾、Pike⁵¹⁾ および Melzer ら⁵²⁾は、これらの臨床報告を裏付ける意味でマウスを用いた動物実験成績を報告している。つまり悪性腫瘍を移植したマウスでの担癌宿主から遊走因子不活化物質が産生され、それによりマクロファージ、単球および多核白血球などの細胞の遊走が抑制されたと報告している。著者の成績では対象膀胱腫瘍患者と正常人との間の PMN chemotaxis 値に有意の差を認めなかったが、これは対象患者中に感染症を併発していた6症例が含まれていたためで、感染症を併発していなかった14症例について検討した結果では PMN chemotaxis 値は正常人の成績に比し有意差をもって低値を示した。これは諸家の報告と一致する成績である。

一般に化学療法(制癌剤)を受けている悪性腫瘍患者では免疫能および抵抗性が減弱し易感染状態になり

やすいといわれている^{53,54)}。この理由として担癌状態であるために個体の細菌感染に対する免疫能が低下していること、および制癌剤が細胞媒介性免疫系に関与する細胞に対し細胞障害として作用することなどが考えられる。著者の成績にて検討した化学療法施行症例は7例と少数ではあるが化学療法を受けている症例と受けていない症例との間に PMN chemotaxis 値の有意差を認めなかった。しかし Pickering⁵⁵⁾ や Feld ら⁵³⁾の報告によれば制癌剤自体、骨髓機能への障害のほかに多核白血球細胞内の五炭糖リン酸回路への障害があるため多核白血球機能不全をきたす原因となっていると述べていることより臨床に使用する際、白血球機能について留意する必要があると思われる。最後に Fig. 6 に x の標識にて示した症例19 (Table 2) について考察する。本症例は腎盂腎炎をしばしば発症した後敗血症を呈した症例で敗血症を発症する前に制癌剤投与を受けていた。敗血症発症時 CRP 6+, 血沈 75 mm と亢進していたにもかかわらず末梢白血球数減少を呈し、またその末梢白血球をライト染色し検鏡すると約70%の多核白血球に正常人多核白血球ではみられない濃青染した無定形の封入体(Döhle body)を認めた。Wintrobe ら⁵⁶⁾によれば宿主の抵抗力が低下し重篤な細菌感染症をくり返す患者の末梢血中にこのような封入体をもつ多核白血球を認めたと述べ、さらに Gordin ら⁵⁷⁾は封入体をもつ多核白血球を“toxic neutrophil”と称している。McCall ら⁵⁸⁾は“toxic neutrophil”の遊走能について検討したところ正常人の多核白血球に比しその遊走能は21%に低下していたと述べ、さらにこのような“toxic neutrophil”の出現した感染症患者の予後は不良であると報告している。これらの文献的事実および症例19での封入体をもつ多核白血球の遊走値が2.3 cm と著明に低値を示したことより toxic neutrophil と考えられた。なお本症例は全身感染症による死の転帰をとった。

以上、*in vitro* における腎盂腎炎患者の PMN chemotaxis および各種抗生剤の PMN chemotaxis に及ぼす影響、さらに膀胱腫瘍患者における PMN chemotaxis を述べた。この事実から腎盂腎炎患者での PMN chemotaxis は正常人に比し有意に enhancement を示した。しかし腎盂腎炎患者に対し殺菌もしくは静菌効果の目的で長期間あるいは大量に抗生剤投与することは、ときとして宿主の白血球運動機能障害をきたすことも考えられるので留意すべきである。また膀胱腫瘍患者での PMN chemotaxis は正常人に比し抑制される傾向を示したことより、担癌宿主での尿路感染症や他臓器感染症に対する抗生剤投与は多核白血球機能

に及ぼす影響がない β -ラクタム 群抗生物質が望ましいと考えられた。

結 語

腎盂腎炎患者 および 膀胱腫瘍患者 での 多核白血球遊走能 (PMN chemotaxis) を agarose plate 法を用い検索した。また 腎盂腎炎患者については CBPC, CER, GM, TC および CP の 5 種類の抗生剤の PMN chemotaxis に及ぼす影響について調べた。

1) 腎盂腎炎患者

① 腎盂腎炎患者での PMN chemotaxis 値は 5.2 ± 0.2 cm で正常人の 3.3 ± 0.1 cm に比し有意に ($p < 0.001$) enhancement していた。また random mobility 値も腎盂腎炎患者で 3.1 ± 0.2 cm で正常人の 1.5 ± 0.1 cm に比し enhancement していた ($p < 0.001$)。

② 5 種類の抗生剤の PMN chemotaxis に及ぼす影響は、その程度がもっとも強いのが TC で、ついで CP, GM, CBPC および CER の順であった。

③ もっとも強く PMN chemotaxis を抑制した TC は他の 4 薬剤とは異なり $0.39 \mu\text{g/ml}$ の濃度にて抑制傾向を示し、 $100 \mu\text{g/ml}$ の濃度で 2.7 ± 0.2 cm と抑制のピークを示した。TC の臨床に用いられる投与量範囲内での血中濃度のピーク値が $4 \sim 5 \mu\text{g/ml}$ であることより本剤使用時には PMN chemotaxis への抑制を留意する必要がある。

④ CP は TC ほど著明ではないが、 $25 \mu\text{g/ml}$ の濃度で 4.0 ± 0.3 cm と PMN chemotaxis の抑制を示し、また臨床に用いられる投与量での血中濃度が $10 \sim 13 \mu\text{g/ml}$ であることより臨床使用時には PMN chemotaxis の抑制の影響を考慮する必要がある。

⑤ GM は $100 \mu\text{g/ml}$ の濃度で PMN chemotaxis を抑制するものの臨床に用いられる投与量では PMN chemotaxis への影響は軽微であった。

⑥ CBPC, CER などの β -ラクタム群抗生物質は $500 \mu\text{g/ml}$ の高濃度にて PMN chemotaxis への抑制が軽微であったことより、臨床的に使用される投与量では PMN chemotaxis への影響はないものと考えられた。

2) 膀胱腫瘍患者

① 感染を併発していなかった 14 症例での PMN chemotaxis 値は 3.0 ± 0.2 cm で正常人の 3.3 ± 0.1 cm に比し有意に低値を示した ($p < 0.05$)。しかし感染併発症例 6 例を加え検討したところ PMN chemotaxis 値は 3.1 ± 0.3 cm で正常人との間に有意な差を認めなかった。

② 制癌剤投与を受けた症例群 (7 症例) での PMN

chemotaxis 値は 3.2 ± 0.6 cm で、受けていなかった症例群では 3.2 ± 0.4 cm であり両群間に有意な差を認めなかった。

稿を終えるにあたり、終始御指導ならびに御校閲を賜りました恩師石神襄次教授に深甚なる感謝の意を表します。また本研究に際し種々の御助言、御協力をいただきました教室の守殿貞夫助教授、本学第 3 内科中尾実信博士および兵庫県立尼崎病院泌尿器科黒田清輝博士に感謝いたします。なお本論文の要旨は第 27 回日本化学療法学会総会および第 7 回日本臨床免疫学会総会において発表した。

文 献

- 1) Klainer, A. S. and Beisel, W. R.: Opportunistic infection. A review. *Am. J. Med. Sci.*, **258**: 431~456, 1969.
- 2) Smith, H.: Opportunistic infection. *Br. Med. J.*, **2**: 107~110, 1973.
- 3) Goodley, E. L.: Diagnosis and management of opportunistic infections. Part I. Pathogenesis. *Compr. Ther.*, **3**: 33, 1977.
- 4) Feigin, R. D.: Opportunistic infection in children I. In the compromised host. *J. Pediatr.*, **87**: 507~514, 1975.
- 5) 斎藤 篤・井原裕宣: Opportunistic infection; 特集号 —最近の感染症—, *医学のあゆみ*, **111**: 976~981, 1979.
- 6) 石神襄次: 尿路感染症. 診断と治療, **65**: 81~83, 1977.
- 7) Drutz, J. D. and Mills, J.: Immunity and infection. *Basic and Clinical Immunology* edited by Fudenberg., p. 217~228, 1978.
- 8) 桐山 喬夫: 膀胱の voiding defense mechanism 数量的解析について, “感染防御機構をめぐって” シンポジウムより. *日泌尿誌*, **60**: 563, 1975.
- 9) 栗山 学: 尿中分泌型 IgA の研究. *日泌尿誌*, **70**: 1129~1141, 1979.
- 10) Baehner, L. R. and Boxer, A. L.: Morphological and biochemical alterations of polymorphonuclear neutrophil (PMN) leukocytes from patients with inborn errors of phagocytic function: A comprehensive review: *Inborn Errors of Immunity and Phagocytosis.*, p. 201~218, 1978.
- 11) 黒田泰二・守殿貞夫・中尾実信・石神襄次: 多核白血球遊走能にかんする研究, 第 1 報各種抗生剤のヒト多核白血球遊走能に及ぼす影響. *泌尿紀要*, **25**: 883~890, 1979.

- 12) Bellanti, A. J.: Protective mechanisms involved in the immune response to infectious agents edited by J. Bellanti., 355~369, 1978.
- 13) Lagrange, H. P. and Capron, A.: Immune responses directed against infectious and parasitic agents. *Immunology* edited by J. Francois., p. 410~444, 1978.
- 14) 林 秀男：炎症—その発生と抑制について—。日病理会誌, **56**: 37~41, 1967.
- 15) 飯島宗一・編：炎症と生体防御。岩波講座現代生物科学, **12**巻, 1976.
- 16) Lepow, I. H. and Ward, P. A. (Eds.): *Inflammation—Mechanism and Control—*, Academic Press, New York. London., 1972.
- 17) Jungi, W. T. and McGregor, D. D.: Dissociation of macrophage accumulation and local chemotactic activity in delayed inflammatory sites. *Cellular Immunology.*, **47**: 274~284, 1979.
- 18) Schiffman, E., Schowell, H. V., Corcoran, B. A., Smith, E. and Becker, E. L.: The isolation and partial characterization of neutrophil chemotactic factors from *Escherichia coli*. *J. Immunol.*, **114**: 1831~1837, 1979.
- 19) Ward, P. A. and Newman, L. J.: A neutrophil chemotactic factor from C'5'. *J. Immunol.*, **102**: 93~99, 1969.
- 20) Lachman, P. J., Kay, A. B. and Thompson, R. A.: The chemotactic activity for neutrophil and eosinophil leukocytes of the trimolecular complex of the fifth, sixth, and seventh components of complement (C567) prepared in free solution by the reactive lysis procedure. *Immunology.*, **19**: 895~899, 1970.
- 21) Kaplan, A. P., Kay, A. B. and Austen, K. F.: A prealbumin activator of prekallikrein; III. Appearance of chemotactic activity for human neutrophil by the conversion of human prekallikrein to kallikrein. *J. Exp. Med.*, **135**: 81~97, 1972.
- 22) Valone, H. F.: Modulation of neutrophil and eosinophil polymorphonuclear leukocyte chemotaxis: An Analytical Review. *Clinical Immunology and Immunopathology*, **15**: 52~65, 1980.
- 23) Senda, N., Tamura, H., Schibata, N., Yoshitake, J., Kondo, K. and Tanaka.: The mechanism of the movement of leukocytes. *Exp. Cell Res.*, **91**: 393~399, 1975.
- 24) Clarke, M., and Spudich, A. J.: Non-muscle contractile proteins; The role of action and myosin in cell motility and shape determination. *Ann. Rev. Biochemistry*, **46**: 797~822, 1977.
- 25) Stossel, P. T.: Contractile proteins in cell structure and function. *Ann. Rev. Med.*, **29**: 427~457, 1978.
- 26) Mannherz, G. H. and Goody, S. R.: Proteins of contractile systems. *Ann. Rev. Biochemistry*, **45**: 427~465, 1976.
- 27) Sutherland, E. W. and Rall, T. W.: Fractionation and characterization of a cyclic adenine ribonucleotide formed by tissue particles. *J. Biol. Chem.*, **232**: 1077~1083, 1958.
- 28) Ashman, D. F., Lipton, R., Melicow, M. M. and Prace, T. D.: Fractionation and characterization of a cyclic 3' 5' guanocine nucleotide. *Bioch. Biophys. Res. Commun.*, **11**: 330~336, 1963.
- 29) Rivkin, I. and Becker, E. L.: Possible implication of cyclic 3'5'-adenocine monophosphate in the chemotaxis of a rabbit peritoneal polymorphonuclear leukocytes. *Fed. Proc.*, **31**: 657~660, 1972.
- 30) Goldberg, N. D.: Cyclic nucleotides and cell function. In: *Cell Membranes, Biochemistry, Cell Biology and Pathology*, edited by Weissman, G. and Claiborne, R., 185, H. P. Publishing Co., New York, 1975.
- 31) Tse, R. L., Phelps, P. and Urban, D.: Polymorphonuclear leukocyte motility in vitro: VI. Effect of purine and pyrimidine analogues: Possible role of cyclic AMP. *J. Lab. Clin. Med.*, **80**: 264~274, 1972.
- 32) Estensen, R. D.: Cyclic GMP and cell movement (Biological Sciences). *Nature*, **245**: 458~460, 1973.
- 33) Goetzl, E. J., Wasserman, S. I., Gilgi, I. and Austen, K. F.: Enhancement of random migration and chemotactic response of human leukocytes by ascorbic acid. *J. Clin. Invest.*, **53**: 813~818, 1974.
- 34) Hill, H. R., Estensen, R. D., Quie, P. G., Hogan, N. A. and Goldberg, N. D.: Modulation

- of human neutrophil chemotactic responses by cyclic 3·5-guanocine monophosphate and cyclic 3·5-adenocine monophosphate. *Metabolism*, **24**: 447~456, 1975.
- 35) Sandler, J. A., Gallin, J. I. and Vagham, M.: Effects of serotonin, carbamicholin, and ascorbic acid on leukocyte cyclic GMP and chemotaxis. *J. Cell Biology*, **67**: 480~484, 1975.
 - 36) Hill, H. R.: Cyclic nucleotides as modulations of leukocyte chemotaxis. In : *Leukocyte Chemotaxis : Method, Physiology, and Clinical Implications* edited by Gallin, J. I. and Quie, P. G. pp.179~192. Raven Press, New York, 1978.
 - 37) Hill, H. R., Gerrard, J. M., Hogan, N. A. and Quie, P. G.: Hyperactivity of neutrophil leukotactic responses during acute bacterial infection. *J. Clin. Invest.*, **53**: 996~1002, 1974.
 - 38) Hill, H. R., Warwick, W. J., Dettlof, J. and Quie, P. G.: Neutrophil granulocyte function in patients with pulmonary infection. *J. Pediatr.*, **84**: 55~58, 1974.
 - 39) Wahba, A., Cohen, H. A., Bar-En, M. and Gallily, R.: Enhanced chemotactic and phagocytic activities of leukocytes in psoriasis vulgaris. *J. Invest. Dermatol.*, **71**: 186~188, 1978.
 - 40) Martin, R. R., Warr, G. A., Gouch, R. B., Yeager and Knight, V.: Effects of tetracycline of human leukocytes. *J. Inf. Dis.*, **129**: 110~116, 1974.
 - 41) Malawista, S. E., Oliver, J. M. and Rudolph, S. A.: Microtubulus and cyclic AMP in human leukocytes. *J. Cell Biol.*, **77**: 881~886, 1978.
 - 42) Lawrence, H. S. and Landy, M. (Eds.): *Mediators of cellular immunity*. Academic Press, New York, 1969.
 - 43) Boetcher, D. A. and Leonard, E. J.: Abnormal monocyte chemotactic response in cancer patients. *J. Nat. Cancer Inst.*, **52**: 1091~1099, 1974.
 - 44) Hausman, M. S., Brosman, S., Snyderman, R., Mickey, M. R. and Fahey, J.: Defective monocyte function in patients with genitourinary carcinoma. *J. Nat. Cancer Inst.*, **55**: 1047~1054, 1975.
 - 45) Faiferman, I., Gleicher, N., Cohen, C. J. and Koffler, D.: Leukocyte migration in ovarian carcinoma: Comparison of inhibitory activity of tumor extracts. *J. Nat. Cancer Inst.*, **59**: 1593~1597, 1977.
 - 46) Cohen, M. C., Bronza, J. P. and Ward, P. A.: In vitro production of chemotactic inhibitors by tumor cells. *Am. J. Pathology*, **94**: 603~614, 1979.
 - 47) Pickering, L. K., Anderson, D. C., Choi, S. and Feigin, R. D.: Leukocyte function in children with malignances. *Cancer*, **35**: 1365~1371, 1975.
 - 48) Norman, S. J. and Sorkin, E.: Cell-specific defect in monocyte function during tumor growth. *J. Nat. Inst.*, **57**: 135~140, 1976.
 - 49) Stevenson, M. M. and Meltzer, M. S.: Depressed chemotactic responses in vitro of peritoneal macrophages from tumor-bearing mice. *J. Nat. Cancer Inst.*, **57**: 847~852, 1976.
 - 50) Snyderman, R., Pike, M. C., Blaylock, B. L. and Weinstein, P.: Effects of neoplasmas on inflammation: Depression of macrophage accumulation after tumor implantation. *J. Immunol.*, **116**: 585~589, 1976.
 - 51) Pike, M. C. and Snyderman, R.: Depression of macrophage function by a factor produced by neoplasma: A mechanism abrogation of immune surveillance. *J. Immunol.*, **117**: 1243~1249, 1976.
 - 52) Meltzer, M. S. and Stevenson, M. M.: Macrophage function in tumor-bearing mice : Dissociation of phagocytic and chemotactic responsiveness. *Cellular Immunology*, **35**: 99~111, 1979.
 - 53) Feld, R. and Bodney, G. P.: Infections in patients with malignant lymphoma treated with combination chemotherapy. *Cancer*, **39**: 1018~1025, 1977.
 - 54) Hoecker, J. L., Pickering, L. K., Groschel, D., Kohl, S. and Eys, J. V.: Current concepts of bacteremia in children with malignances. *Cancer*, **44**: 1939~1944, 1979.
 - 55) Pickering, L. K., Ericsson, C. D. and Kahl, S.: Effects of chemotherapeutic agents on metabolic and bactericidal activity of polymorphonuclear leukocytes. *Cancer*, **42**: 1741~1746, 1978.
 - 56) Wintrobe, M. M.: *The leukocytes*, pp.224~

294. In Clinical Hematology, 6th ed., Lea and Febiger Philadelphia, 1967.
- 57) Gordin, R.: Toxic granulation in leukocytes. Acta. Med. Scand., Suppl. **270** : 1, 1952.
- 58) McCall, C. E., Caves, J., Cooper, R. and DeChatelet, L.: Functional characterization of human toxic neutrophils. J. Inf. Dis., **124**: 68~75, 1971.

(1980年4月14日迅速掲載受付)